



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Bioquímica

Impacto dos Polifenóis na Obesidade e Afecções Relacionadas

Gil Augusto Martins Prazeres

Julho'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Bioquímica

Impacto dos Polifenóis na Obesidade e Afecções Relacionadas

Gil Augusto Martins Prazeres

Orientado por:

Dra. Diana Gaspar

Julho'2018

Resumo

A obesidade está associada a várias afecções, nomeadamente, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão, doença cardiovascular, síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica (EHNA).

Os polifenóis são fitoquímicos presentes em vários alimentos e podem influenciar o metabolismo do ser humano de várias formas. A sua biodisponibilidade é baixa e varia entre indivíduos. A Concentração e biodisponibilidade de polifenóis em determinado alimento, varia de acordo com o seu modo de cultivo, processamento e confecção.

Os polifenóis demonstraram *in vitro* potencial para aumentar a saciedade, diminuir a lipogénese, provocar a apoptose de adipócitos, aumentar a lipólise e oxidação de ácidos gordos. Demonstram, em animais, redução do peso, massa adiposa corporal e circunferencial abdominal.

Os Polifenóis representam possível benefício nas afecções relacionadas com a obesidade devido ao seu efeito hipoglicemiante, aumento da sensibilidade à insulina, redução dos depósitos de triglicérideos hepáticos, pressão arterial, melhoria do perfil lipídico e possível redução da arteriosclerose.

Uma alimentação rica em polifenóis pode ter um impacto positivo na obesidade pelo seu aparente benefício na intolerância à glicose, DM2, hipertensão arterial, dislipidémia, doença cardiovascular e pelo seu possível benefício na perda de peso, síndrome metabólica e EHNA.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

Palavras-chave

Obesidade, afecções relacionadas, polifenóis

Abstract

Obesity is associated with several conditions, namely, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus (DM2), hypertension, cardiovascular disease, metabolic syndrome and non-alcoholic hepatic steatosis (NASH).

Polyphenols are phytochemicals present in various foods and can influence the metabolism of humans in a number of ways. Its bioavailability is low and varies between individuals. The concentration and bioavailability of polyphenols in a particular food varies according to its mode of cultivation, processing and confection.

Polyphenols demonstrated in vitro potential to increase satiety, decrease lipogenesis, cause apoptosis of adipocytes, increase lipolysis and oxidation of fatty acids. They demonstrated, in animals, weight reduction, decrease adipose body mass and abdominal circumferential.

Polyphenols represent a possible benefit in obesity-related conditions due to their hypoglycaemic effect, increased insulin sensitivity, reduced hepatic triglyceride stores, blood pressure, improved lipid profile and possible reduction of atherosclerosis.

A polyphenol-rich diet may have a positive impact on obesity because of its apparent benefit in glucose intolerance, DM2, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease and its possible benefit in weight loss, metabolic syndrome and NASH.

The final work expresses the opinion of the author and not of the FML

Key-words

Obesity, obesity-related conditions, polyphenols

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	6
1. Obesidade.....	6
1.1 Definição e classificação.....	6
1.2 Factores de risco.....	7
1.3 Mortalidade.....	7
2. Fisiopatologia da obesidade, o papel do tecido adiposo.....	8
3. Afecções relacionadas com a obesidade.....	8
3.1. Intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2.....	8
3.2. Dislipidémia.....	9
3.3. Hipertensão.....	9
3.4. Doença cardiovascular.....	9
3.5. Síndrome metabólica.....	10
3.6. Anomalias respiratórias.....	10
3.8. Esteatose hepática não alcoólica.....	10
3.9. Outras afecções.....	11
4. Polifenóis.....	11
4.1. O que são e que tipos existem.....	11
4.2 Factores que influenciam a concentração de polifenóis nos alimentos.....	12
4.3 Biofisiabilidade dos polifenóis.....	12
5. Polifenóis no tratamento e prevenção da obesidade.....	13
6. Efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos polifenóis na obesidade.....	14
7. Polifenóis na prevenção de afecções relacionadas com a obesidade.....	15
7.1 Intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2.....	15
7.2 Hipertensão.....	15
7.3 Dislipidémia.....	16
7.4 Síndrome metabólica.....	16
7.5 Esteatose Hepática não alcoólica.....	16
7.6 Doença cardiovascular.....	17
Conclusão.....	18
Agradecimentos.....	19
Bibliografia.....	19

Introdução

A obesidade é uma doença complexa, multifactorial e prevenível. Está associada a diversas afecções e comorbilidades que aumentam a mortalidade e reduzem a qualidade de vida destes indivíduos. A prevenção e tratamento não só da obesidade como também das suas complicações, constituem actualmente um grande desafio. [1]

A prevalência de obesidade no mundo quase que triplicou desde 1975, podendo considerar-se, actualmente, uma epidemia. Em 2016, 650 milhões de pessoas no mundo com mais de 18 anos, o correspondente a 13%, são obesos. 41 Milhões de crianças com menos de 5 anos e mais de 340 milhões entre os 5 e 18 anos no mundo são obesas ou têm excesso de peso. [2]

Os polifenóis têm ganho importância desde 1990. Estudos epidemiológicos sugerem com forte evidência científica, que o consumo de alimentos ricos em polifenóis têm vários benefícios na saúde humana, em particular na doença cardiovascular, diabetes mellitus e cancro. [3]

Vários estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram o potencial benefício dos polifenóis não só na redução de peso e massa adiposa como também em várias das afecções relacionadas com a obesidade. [4]

Com este trabalho pretende-se, então, fazer uma revisão bibliográfica da literatura sobre a obesidade e afecções com ela relacionadas, e o impacto que o consumo de polifenóis pode ter na prevenção e tratamento das mesmas.

1. Obesidade

1.1 Definição e classificação

A obesidade define-se como um excessivo acumular de tecido adiposo com possível impacto negativo na saúde do indivíduo. [1]

O critério mais utilizado para definir e classificar obesidade, no adulto, é baseado no índice de massa corporal (IMC) que é obtido através da razão entre o peso (em kg) e a altura em metros ao quadrado (m^2). Considera-se baixo peso se IMC inferior a 18,5 kg/m^2 , peso adequado se IMC entre 18,5 e 24,99 kg/m^2 e excesso de peso com IMC entre 25 e 29,99 kg/m^2 . Define-se como obeso um individuo com um índice de massa

corporal superior a 30 kg/m^2 . A obesidade por sua vez pode ser dividida em 3 classes de acordo com o IMC, classe I (30 - 34,99), classe II (35 – 39,99) e classe III (≥ 40). [5]

Tem ganho particular importância na clínica e no campo da investigação, a medição do perímetro abdominal que traduz o tecido adiposo visceral, fortemente associado às afecções metabólicas e cardiovasculares que acompanham a obesidade. Considera-se um perímetro abdominal, no sexo masculino, superior a 94 cm com risco metabólico e cardiovascular aumentado e muito aumentado se superior a 102 cm. No sexo feminino, considera-se risco aumentado se superior a 80 cm e muito aumentado se superior a 88 cm. [5]

1.2 Factores de risco

A obesidade não se distribui de forma uniforme por toda a população, nomeadamente nos países desenvolvidos onde o nível socioeconómico e o nível de educação estão inversamente associados à obesidade, sendo a sua prevalência superior nas classes com menor rendimento, status social e nível de escolaridade. [5]

Vários factores de risco estão associados à obesidade, nomeadamente: factores genéticos, com mais de 60 variantes genéticas identificadas que predispõe a uma maior susceptibilidade à obesidade; uma dieta rica em alimentos hipercalóricos; sedentarismo ou baixos níveis de actividade física (menos de 150 min de actividade física moderada por semana); maus hábitos de sono, por exemplo, duração inferior a 6 horas ou superior a 8 horas no adulto; o ambiente físico e social onde o indivíduo se insere podem constituir importantes factores de risco no desenvolvimento da obesidade, por exemplo, a proximidade com restaurantes de “fast food”, a ausência de espaços próprios para a prática de actividade física e um contexto social onde predominam o sedentarismo e os maus hábitos alimentares. [5]

1.3 Mortalidade

A obesidade reduz, de um modo geral, entre 4 a 7 anos, a esperança de vida num jovem adulto. [5]

2. Fisiopatologia da obesidade, o papel do tecido adiposo visceral

O tecido adiposo visceral tem importantes funções endócrinas, produzindo vários factores pro-inflamatórios como o factor de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1-Beta (IL-1Beta), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e proteína quimiotáctica de monócitos 1 (MCP-1) e factores anti-inflamatórios como a interleucina 10 (IL-10). Produz também angiotensina II (importante na regulação da pressão arterial e equilíbrio hidroelectrolítico), a leptina (controla a saciedade e ingestão alimentar), visfatina e adiponectina (regulam a homeostase da glicose), resistina (propriedades inflamatórias). [6]

Num indivíduo obeso com a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, ocorre hipoxia e necrose do tecido adiposo, o que leva a um aumento do número de macrófagos infiltrados, havendo inflamação e secreção de um número aumentado de TNF-alfa, IL-6, visfatina, MCP-1, angiotensina II, resistina e inibidor do activador do plasminogénio. Por outro lado, os níveis de adiponectina encontram-se diminuídos. [6], [7]

Dado o número aumentado de factores pró-inflamatórios, surge, no obeso, um estado de baixo grau de inflamação com aumento da proteína C reactiva (PCR), que, juntamente com as alterações hormonais, fruto das alterações do tecido adiposo, causam alterações no metabolismo lipídico e da glicose, um maior desenvolvimento de arteriosclerose, o aumento da resistência à insulina e hipertensão. [7]

3. Afecções relacionadas com a obesidade

3.1 Intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

O aumento da produção, por parte dos adipócitos, de resistina, TNF-alfa e a diminuição dos níveis de adiponectina, entre outras alterações hormonais, contribuem para ao aumento da resistência à insulina no obeso. [7], [8]

A obesidade aumenta significativamente a resistência à insulina por parte das células insulino dependentes. Não existe actualmente controvérsia na associação entre obesidade e intolerância à glicose/DM2. Por exemplo, um indivíduo com um IMC de 35 kg/m² tem um risco de desenvolver DM2, 60 vezes superior a um indivíduo com um IMC de 23 kg/m² nas mesmas circunstâncias. [9]

3.2 Dislipidémia

Na obesidade, a resistência à insulina, está associada ao aumento da lipólise no tecido adiposo e ao aumento síntese hepática de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Os indivíduos obesos desenvolvem desta forma maior propensão para dislipidémia, manifestando-se com a redução significativa dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento da VLDL, LDL e triglicerídeos. [9]

3.3 Hipertensão

Vários estudos descrevem que a variação do peso corporal está fortemente associada à variação da pressão arterial. Adultos jovens com um IMC superior a 30 kg/m^2 podem vir a ter uma prevalência de hipertensão 5 vezes superior a indivíduos da mesma idade com um IMC inferior a 20 kg/m^2 . A pressão arterial sistólica pode aumentar 4 mmHg por cada aumento de 4,5kg. Perdas de 3 a 9% do peso corporal também se podem traduzir numa diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica na ordem dos 3 mmHg.[10]

3.4 Doença cardiovascular

A IL-6, aumentada na obesidade, estimula a produção de PCR e fibrinogénio por parte do fígado, a produção de glóbulos brancos e plaquetas por parte da medula óssea, e desempenha também um papel importante na activação do endotélio e hemóstase. Por outro lado, a adiponectina, diminuída no obeso, desempenha um papel importante na função endotelial, promovendo a libertação de óxido nítrico, diminuição do stress oxidativo e inibição da activação de plaquetas. O indivíduo obeso, fica desta forma, mais propenso ao desenvolvimento de aterosclerose e fenómenos trombóticos. [7]

A prevalência de eventos de doença cardíaca isquémica pode aumentar 9% por cada unidade de IMC. O risco de insuficiência cardíaca é duas vezes superior no indivíduo obeso comparativamente ao indivíduo não obeso. O número de acidentes vasculares cerebrais isquémicos ou hemorrágicos também se encontra aumentado nestes indivíduos. [9]

3.5 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica ocorre em indivíduos que tenham 3 dos 5 factores: 1) perímetro abdominal superior a 102cm no sexo masculino ou 88cm no sexo feminino; 2) triglicerídeos plasmáticos superiores a 150 mg/dL; 3) HDL plasmático inferior a 40 mg/dL no sexo masculino e inferior a 50 mg/dL no sexo feminino; 4) pressão arterial sistólica superior a 130 mmHg e diastólica superior a 85 mmHg; 5) glicémia em jejum superior a 110 mg/dL. [11]

No indivíduo obeso, o aumento da gordura intra-abdominal (metabolicamente activa e grande produtora de ácidos gordos livres), juntamente com o aumento da resistência à insulina, condicionam uma alteração do metabolismo lipídico e da glicose, havendo assim uma predisposição ao desenvolvimento da síndrome metabólica. [11]

3.6 Anomalias Respiratórias

A síndrome da apneia obstrutiva do sono está fortemente associada à obesidade e pode ser explicada pelo aumento do tecido adiposo em redor das vias aéreas superiores o que condiciona não só uma diminuição do volume das mesmas como também o seu colapso. [9]

A asma tem incidência aumentada em indivíduos obesos. Por sua vez, indivíduos obesos asmáticos também tem crises com maior frequência. [9]

3.7 Esteatose Hepática não alcoólica (EHNA)

A obesidade é um factor de risco independente para o desenvolvimento de EHNA, aumentando o seu risco em 3,5 vezes. O risco desta afecção pode aumentar 1,2 por cada unidade de IMC, sendo que esta condição pode afectar cerca de 90% dos indivíduos com obesidade grau III. O inverso também se observa, a perda de peso pode reduzir não só a esteatose como também a inflamação e a fibrose a ela associadas. [12]

Estudos utilizando radioisótopos, demonstraram que 60% dos triglicerídeos hepáticos provêm do tecido adiposo (aumentado no indivíduo obeso), 25% da lipogénese de novo (aumentada na resistência à insulina que por sua vez está aumentada na obesidade) e 15% dos lípidos da dieta. Por outro lado, a alteração quantitativa e qualitativa no perfil hormonal (diminuição da adiponectina, aumento do TNF-alfa, resistina e IL-6), a lipotoxicidade e glicotoxicidade hepática e o aumento do stress

oxidativo, presentes significativamente no obeso, podem explicar em grande parte a incidência elevada de EHNA. [12], [13]

3.8 Outras afeções

A obesidade está associada a uma maior incidência de cancro da bexiga, esófago (adenocarcinoma), tireóide, rim, útero, cólon e mama. [9]

A obesidade associa-se também a uma maior prevalência de refluxo gastroesofágico, osteoartrite, diversos problemas psicossociais, dificuldade no acesso a cuidados de saúde (por vezes determinadas técnicas cirúrgicas, aparelhos ou dispositivos médicos não estão bem adaptados ou desenvolvidos para indivíduos com peso ou perímetros corporais demasiado grandes), síndrome do ovário poliquístico na mulher e impotência sexual e infertilidade no homem. [9]

4. Polifenóis

4.1 O que são e que tipos existem

Os polifenóis são fitoquímicos, compostos por um ou mais grupos hidroxilo ligados a um anel aromático e encontram-se em muitos dos alimentos que constituem a dieta do Homem existindo mais de 8000 já identificados na natureza. Podem dividir-se em 4 grupos que por sua vez se podem dividir em vários subgrupos [14]:

1) Os Flavonóides podem ser encontrados nos frutos, vegetais, legumes, vinho tinto e chá verde. Os flavonóides, ainda podem ser divididos em flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas, chalcones e catequinas.

2) Os Estilbenos podem ser encontrados nas uvas, vinho tinto e amendoins. Destaca-se o subgrupo do Resveratrol.

3) Os Lignanos estão presentes nas sementes de linhaça, cereais, legumes, leguminosas e algas.

4) Ácido fenólico encontrado no café, chá, canela, morangos, kiwi, ameixas, maçãs e cerejas. Podem ser divididos em 2 subgrupos, os ácidos hidroxibenzóicos e ácidos hidroxicinâmicos.

4.2 Factores que influenciam a concentração de polifenóis nos alimentos

A exposição solar, chuva, o modo de cultura dos vegetais e o grau de amadurecimento podem influenciar a concentração de polifenóis nos alimentos e consequentemente os níveis da sua ingestão pelo ser humano. Por exemplo, o grau de amadurecimento diminui os níveis de ácido fenólico e polifenóis no azeite e aumenta os níveis de antocianinas (flavonóides presentes no vinho tinto). [3]

Os métodos de processamento dos alimentos na cozinha alteram consideravelmente a concentrações dos polifenóis nos alimentos: a confecção com calor pode aumentar ou diminuir consoante o alimento e tipo de confecção utilizado, o armazenamento a frio, de um modo geral, diminui a concentração e a homogeneização, em particular de vegetais, aumenta. [3]

4.3 Biodisponibilidade dos Polifenóis

A biodisponibilidade dos polifenóis no organismo humano é baixa, ou seja, a fracção de polifenóis, proveniente da dieta, que atinge a circulação sistémica e o local onde estes exercem a sua actividade biológica é baixa. Apenas 5 a 10% dos polifenóis ingeridos atingem a circulação sistémica. [3]

Os polifenóis interagem com vários componentes da dieta do ser humano (proteínas, hidratos de carbono, fibra, gorduras e álcool) o que afecta a sua absorção. A maioria dos polifenóis surge nos alimentos na sua forma glicosilada, tendo de ser hidrolisados por bactérias da flora intestinal cólica antes de ser absorvidos, o que diminui a sua biodisponibilidade. As antocianinas, presentes no vinho tinto, constituem uma excepção, podendo ser absorvidas sem sofrer hidrólise. [3]

Para além das bactérias presentes no colon, também no intestino delgado, a lactase florizina hidrólase (LPH) presente nas células epiteliais e beta-glicosidade citoplasmática (CBG) têm capacidade para hidrolisar os polifenóis presentes na dieta. A actividade destas enzimas, varia de indivíduo para indivíduo, o que pode aumentar ou diminuir a absorção de polifenóis e explica, em parte, a diferença interindividual na sua biodisponibilidade. [3]

Após a sua passagem pelo sistema porta, grande parte dos polifenóis são conjugados no fígado o que facilita a sua eliminação urinária e biliar. [3]

Em circulação, têm alta afinidade para a albumina e outras proteínas do soro o que reduz a sua libertação para os tecidos onde actuam e consequentemente a sua biodisponibilidade. [3]

5. Polifenóis no tratamento e prevenção da obesidade

As catequinas (presentes no chá verde), o resveratrol (presente nas uvas, vinho tinto e morangos) e a curcumina (presente no açafrão-da-Índia), demonstraram *in vitro* as seguintes propriedades anti-obesidade [15]:

- 1) Aumento da sensação de saciedade pós-prandial, através do aumento da produção e libertação de colecistoquinina ao nível da mucosa intestinal. Propriedade particularmente presente na epigallocatequina galato;
- 2) Diminuição da lipogénese, através da activação do AMPK, da inibição da acetil coenzima A carboxilase (ACC) e da inibição da expressão de genes lipogénicos como a ácido gordo sintase (FAS), esteroil coa desaturase (SCD1) e proteína de ligação a elemento regulador de esterol 1 (SREBP);
- 3) Aumento da lipólise e da oxidação de ácidos gordos, através do aumento da expressão da lipase hormono sensível (HLS), proteína desacopladora 1 (UCPs), carnitina palmitoil transferase 1 (CPT-1) e coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1alfa);
- 4) Inibição da diferenciação e proliferação dos adipócitos. Os polifenóis acima referidos têm capacidade para diminuir a expressão de genes envolvidos na diferenciação dos adipócitos, nomeadamente, da EBP-alfa, do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ) e da proteína de ligação aos ácidos gordos dos adipócitos (aFABP);
- 5) Induzem a apoptose dos adipócitos. Os polifenóis têm capacidade para parar o ciclo celular em diversas fases, aumentar a fragmentação do DNA e ativar a via das caspases-3 no adipócito;

Ensaio em animais, demonstraram de forma consistente, que uma dieta rica em polifenóis reduz o peso, massa adiposa corporal e a circunferência abdominal. É nos

ensaios clínicos em humanos que a evidência não é totalmente esclarecedora, sendo que muitos autores apontam, como possíveis causas, diferenças étnicas, genéticas e de estilo de vida. [15]

A baixa biodisponibilidade oral dos polifenóis no ser humano pode ser uma das possíveis causas para os vários resultados inconsistentes, sendo que após a sua ingestão, a concentração nos tecidos e produtos biológicos é baixa. Surgindo a necessidade de um biomarcador que reflecta com maior certeza a concentração, após absorção, distribuição e metabolização, de polifenóis a que os tecidos dos indivíduos foram efectivamente expostos. [15], [16]

Num estudo, recentemente publicado, realizado pelo hospital clínico de Barcelona e pela Universidade de Valencia, foram seguidos um total de 573 indivíduos idosos com alto risco cardiovascular, durante mais de 5 anos. Os níveis totais de polifenóis excretados na urina de cada individuo foram utilizados como biomarcador de exposição aos polifenóis. Neste estudo, indivíduos com níveis mais elevados de polifenóis na urina demonstraram, uma redução estatisticamente significativa mais acentuada no peso corporal, no IMC e perímetro abdominal. [16]

6. Efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos Polifenóis na Obesidade

Vários polifenóis, demonstraram *in vitro* e em modelos animais a sua capacidade para inibirem a activação do factor nuclear kB (NF-kB), diminuindo a expressão de TNF-alfa, IL-6 e MCP-1, entre outras citocinas pro-inflamatórias, resultando numa diminuição dos marcadores de inflamação (nomeadamente da PCR) e da infiltração de macrófagos no tecido adiposo. [6], [15]

Os polifenóis, em especial a epigallocatequina galato, têm a capacidade de reduzir a expressão de resistina, uma adipocitina inflamatória produzida pelo tecido adiposo em maior quantidade na obesidade, o que pode ter um papel importante na prevenção e redução da resistência à insulina. [15]

Os polifenóis também demonstram capacidade para inibir a ciclooxigenase 1 e 2 (COX1/2) e lipoxigenase (LOX), reduzindo a produção de tromboxano A2 (importante na agregação plaquetária), prostaglandina E2 (importante no processo inflamatório) e

leucotrieno B4 (favorece a activação e adesão de leucócitos ao endotélio e induz a produção de espécies reactivas de oxigénio em neutrófilos). [17]

Os grupos hidroxilo, presentes nos polifenóis, protegem os lípidos e proteínas da membrana celular contra agentes oxidantes e diminuem a produção de radicais livres, através da redução da actividade da xantina oxidase e da mieloperoxidase. [17]

7. Polifenóis na prevenção de afecções relacionadas com a obesidade

7.1 Intolerância à glicose e DM2

Estudos *in vitro* apontam, como possíveis, os seguintes efeitos dos polifenóis no metabolismo da glicose [18]:

- 1) Inibição da alfa-glicosidade e alfa-amílase salivar e pancreática, diminuindo desta forma, a digestão de hidratos de carbono, provenientes da dieta, ao nível do intestino delgado, condicionando a absorção de glicose;
- 2) Inibição do transportador intestinal de glicose (SGLT1), diminuindo a sua absorção;
- 3) Aumento da sensibilidade à insulina, através da activação da proteína quinase activada por adenosina monofosfato (AMPK) que aumenta a expressão de transportadores de glicose tipo 4 no músculo-esquelético e fígado;
- 4) Protecção das células beta do pâncreas contra a glicotoxicidade;
- 5) Diminuição da gliconeogénese hepática por activação do AMPK;
- 6) Aumento da produção de adiponectina.

Os efeitos positivos de dietas ricas em polifenóis na prevenção e tratamento da DM2 e intolerância à glicose, são suportados, por vários ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, destacando-se o benefício dos polifenóis presentes nos frutos silvestres, uvas, cacau, azeite e canela proveniente da planta *cassia cinnamomum*, demonstrado pela redução da resistência à insulina, melhor controlo dos níveis de glicémia e diminuição da hemoglobina glicada A1C. [18], [19], [20]

7.2 Hipertensão arterial

Vários estudos observacionais demonstraram que o consumo de alimentos ricos em polifenóis, nomeadamente o cacau, estão inversamente associados aos níveis de pressão arterial. Os polifenóis presentes no azeite, demonstraram com forte evidência científica,

o seu efeito anti-hipertensivo a curto e longo prazo, independente dos ácidos gordos presentes no azeite, em estudos observacionais e interventivos. Embora o seu mecanismo de acção não seja totalmente compreendido, destaca-se o seu efeito no aumento da produção de óxido nítrico e factor hiperpolarizante endotelial, o possível efeito na inibição da enzima conversora de angiotensina e bloqueio dos canais de cálcio com efeito no relaxamento do músculo liso vascular. [19], [21]

7.3 Dislipidémia

Em vários estudos realizados no ser humano, a suplementação com polifenóis, em particular, com flavonóides, demonstrou melhorar o perfil lipídico ao reduzir significativamente o colesterol total, os níveis de LDL e Triglicéridos. Salienta-se, no intestino, o efeito dos polifenóis em reduzir a biodisponibilidade dos lípidos provenientes da dieta, a absorção de colesterol e a formação de quilomicrons. A nível hepático, podem aumentar a expressão de receptores activados por proliferador de peroxissoma (PPAR) e reduzir a expressão da sintase de ácidos gordos. [20]

7.4 Síndrome metabólica

O consumo de polifenóis, pode mostrar-se vantajoso na prevenção e tratamento da síndrome metabólica, dado que demonstrou possíveis benefícios no metabolismo da glicose, no metabolismo lipídico e na redução da pressão arterial. Juntando-se, com menor evidência, o possível benefício dos polifenóis na obesidade central. [19], [20]

7.5 Esteatose Hepática não alcoólica (EHNA)

Estudos *in vitro*, realizados com células hepáticas de origem humana, propuseram os seguintes mecanismos, como possíveis, no benefício dos polifenóis na EHNA [13]:

- 1) Redução de lipogénese de novo (via enzimática que forma lípidos a partir de hidratos de carbono), através da estimulação do p-AMPK que por sua vez diminui a expressão da proteína de ligação do elemento de regulação do esteroide (SREBP-1c);
- 2) Aumento da oxidação de ácidos gordos, através da estimulação do p-AMPK que aumenta a expressão de PPAR;
- 3) Aumento da sensibilidade à insulina;

- 4) Redução do stress oxidativo, aumentando as defesas antioxidantes via factor nuclear eritróide 2 relacionado ao factor 2;
- 5) Diminuição da resposta inflamatória.

Em modelos animais, o consumo de polifenóis demonstrou reduzir, consideravelmente, os níveis de triglicerídeos armazenados no tecido hepático, comprovado por biópsia hepática. Os ensaios clínicos em humanos não apresentam resultados tão esclarecedores como os ensaios em modelos animais. Dos poucos ensaios clínicos realizados, apenas alguns, demonstraram, através da ecografia hepática e elastografia, diminuição dos níveis de EHNA. Dada a baixa biodisponibilidade dos polifenóis. A concentração a que são submetidas as células nos ensaios *in vitro*, são superiores às que se atingem no ser humano, o que pode explicar os resultados pouco conclusivos em humanos face aos ensaios *in vitro*. [13]

7.6 Doença cardiovascular

Os polifenóis aumentam os níveis de factor hiperpolarizante endotelial e NO ao estimular a actividade da óxido nítrico sintase, ao nível do endotélio, favorecendo o relaxamento do músculo liso arterial o que diminui a pressão exercida na parede arterial. [17]

O seu efeito na redução dos níveis plasmáticos de LDL oxidada e a sua capacidade para inibir a NADPH oxidase, juntamente com todo o seu potencial anti-inflamatório, podem reduzir a lesão endotelial e o processo de arteriosclerose. [20]

Os polifenóis têm capacidade para inibir a expressão do inibidor do activador de plasminogénio (PAI-1), produzido pelo tecido adiposo em maior quantidade na obesidade, o que pode constituir um benefício na prevenção de eventos trombóticos. [15]

Vários estudos prospectivos associaram o consumo de polifenóis, nomeadamente flavonóides, a uma diminuição da mortalidade por doença cardiovascular e da incidência de enfartes agudos do miocárdio. [22]

Conclusão

A obesidade relaciona-se com um aumento da incidência de intolerância à glicose, DM2, dislipidemia, hipertensão arterial, doença cardiovascular, síndrome metabólica e EHNA. O tecido adiposo visceral, órgão com várias funções endócrinas, sofre importantes alterações na obesidade, havendo aumento da produção de TNF-alfa, IL-6, visfatina, MCP-1, angiotensina II, resistina e inibidor do activador do plasminogénio. Por outro lado, os níveis de adiponectina encontram-se diminuídos. Estas alterações contribuem para um contínuo estado inflamatório de baixo grau com aumento do stress oxidativo e podem contribuir para o aumento da pressão arterial, intolerância à glicose/resistência à insulina, dislipidemia e desenvolvimento de arteriosclerose, importante no desenvolvimento de DM2, doença cardiovascular, síndrome metabólica e EHNA.

Os polifenóis demonstraram potencial *in vitro* para aumentar a saciedade, diminuir a lipogénese, provocar a apoptose de adipócitos, aumentar a lipólise e oxidação de ácidos gordos. Ensaios em animais obesos, demonstraram que o consumo de polifenóis, reduz o peso, massa adiposa corporal e circunferencial abdominal. Os ensaios clínicos realizados em humanos obesos permanecem pouco conclusivos.

Dietas ricas em polifenóis demonstram, de forma consistente, benefícios na intolerância à glicose e DM2, com redução da resistência à insulina, melhor controlo dos níveis de glicémia e diminuição da hemoglobina glicada A1C por vários mecanismos identificados *in vitro*. Os seus benefícios em indivíduos com hipertensão arterial e doença cardiovascular, também são suportados de forma consistente pela evidência científica disponível, embora o seu mecanismo não esteja totalmente esclarecido. Embora estejam identificados vários mecanismos e os ensaios clínicos em animais evidenciem benefícios na EHNA ao reduzir os depósitos de triglicérideos hepáticos, a evidência científica em humanos é pouco consistente. Dado o benefício comprovado na intolerância à glicose, hipertensão arterial e dislipidemia, juntando o possível benefício na redução do perímetro abdominal, o consumo de polifenóis podem constituir benefício na síndrome metabólica.

Havendo um estado inflamatório de baixo grau e um aumento do stress oxidativo nos indivíduos obesos, as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes dos polifenóis podem constituir um importante benefício nestes indivíduos.

A baixa biodisponibilidade dos polifenóis no organismo do ser humano pode explicar a diferença dos resultados obtidos em ensaios *in vitro* e em animais comparativamente aos resultados obtidos em seres humanos.

O facto dos polifenóis estarem presentes em vários alimentos da dieta do ser humano, a sua concentração para um mesmo alimento variar consoante diversos factores (cultivo, processamento, confeção...), a biodisponibilidade poder variar de indivíduo para indivíduo, juntamente com o facto de possuírem possíveis propriedades sobreponíveis com vários alimentos e compostos, torna difícil comprovar os seus benefícios no ser humano. Mais difícil e muito importante será estabelecer a quantidade exacta de polifenóis necessária de ingerir para que estes tenham os seus benefícios nos órgãos alvo.

Dadas as suas propriedades, os polifenóis poderão constituir, no futuro, uma arma importante no combate à obesidade e afecções com ela relacionadas, não só pelo seu consumo em alimentos como também na formulação de medicamentos.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Miguel Castanho e à Dr^a. Diana Gaspar pela disponibilidade demonstrada ao longo do desenvolvimento do meu trabalho final de mestrado, por permitirem que trabalhasse numa temática do meu total interesse e pela revisão, essencial, de todo o seu conteúdo.

Bibliografia

- [1] M. Abdelaal, C. W. le Roux, and N. G. Docherty, "Morbidity and mortality associated with obesity," *Ann. Transl. Med.*, vol. 5, no. 7, pp. 161–161, 2017.
- [2] "Obesity and Overweight". Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em 10 de Maio de 2018
- [3] M. D'Archivio, C. Filesi, R. Vari, B. Scazzocchio, and R. Masella,

- “Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 11, no. 4, pp. 1321–1342, 2010.
- [4] H. Tanabe, M. Pervin, S. Goto, M. Isemura, and Y. Nakamura, “Beneficial Effects of Plant Polyphenols on Obesity,” pp. 1–16, 2017.
 - [5] A. Hruby and F. B. Hu, “HHS Public Access,” vol. 33, no. 7, pp. 673–689, 2016.
 - [6] S. Jayarathne, I. Koboziev, O. Park, and W. Oldewage-theron, “Review Article Anti-Inflammatory and Anti-Obesity Properties of Food Bioactive Components : Effects on Adipose Tissue,” vol. 22, no. December, pp. 251–262, 2017.
 - [7] M. S. Ellulu, I. Patimah, H. Khaza’ai, A. Rahmat, and Y. Abed, “Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications,” *Arch. Med. Sci.*, vol. 13, no. 4, pp. 851–863, 2017.
 - [8] K. Makki, P. Froguel, and I. Wolowczuk, “Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines,” *ISRN Inflamm.*, vol. 2013, pp. 1–12, 2013.
 - [9] D. Segula, “Complications of obesity in adults: a short review of the literature,” *Malawi Med. J.*, vol. 26, no. 1, pp. 20–4, 2014.
 - [10] W. S. Aronow, “Association of obesity with hypertension,” *Ann. Transl. Med.*, vol. 5, no. 17, pp. 350–350, 2017.
 - [11] T. S. Han and M. E. Lean, “A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease,” *JRSM Cardiovasc. Dis.*, vol. 5, p. 204800401663337, 2016.
 - [12] S. A. Polyzos, J. Kountouras, and C. S. Mantzoros, “Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease,” *Minerva Endocrinol.*, vol. 42, no. 2, pp. 92–108, 2017.
 - [13] I. Rodriguez-Ramiro, D. Vauzour, and A. M. Minihane, “Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: Impact and mechanisms,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 75, no. 1, pp. 47–60, 2016.
 - [14] K. Ganesan and B. Xu, “A Critical Review on Polyphenols and Health Benefits of Black Soybeans,” pp. 1–17, 2017.
 - [15] W. SHU *et al.*, “Novel insights of dietary polyphenols and obesity. [Review],” *J. Nutr. Biochem.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–18, 2014.

- [16] X. Guo *et al.*, "Polyphenol levels are inversely correlated with body weight and obesity in an elderly population after 5 years of follow up (The randomised PREDIMED study)," *Nutrients*, vol. 9, no. 5, pp. 1–19, 2017.
- [17] T. Hussain, B. Tan, Y. Yin, F. Blachier, M. C. B. Tossou, and N. Rahu, "Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2016, 2016.
- [18] Y. A. Kim, J. B. Keogh, and P. M. Clifton, "Polyphenols and glycémie control," *Nutrients*, vol. 8, no. 1, 2016.
- [19] B. Saibandith, J. P. E. Spencer, I. R. Rowland, and D. M. Commane, "Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome," *Molecules*, vol. 22, no. 7, p. 1082, 2017.
- [20] M. J. Amiot, C. Riva, and A. Vinet, "Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: A systematic review," *Obes. Rev.*, vol. 17, no. 7, pp. 573–586, 2016.
- [21] A. M. Miranda, J. Steluti, R. M. Fisberg, and D. M. Marchioni, "Association between polyphenol intake and hypertension in adults and older adults: A population-based study in brazil," *PLoS One*, vol. 11, no. 10, pp. 1–14, 2016.
- [22] M. Tremmel, U.-G. Gerdtham, P. Nilsson, and S. Saha, "Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 14, no. 4, p. 435, 2017.